

AGRESIUNEA ACUTĂ PULMONARĂ POST-TRANSFUZIE – O POSIBILĂ COMPLICAȚIE A TERAPIEI PATOGENICE ANTIINFECȚIOSE

*Transfusion Related Acute Lung Injury – a possible
complication of anti-infectious pathogenic therapy*

Prof. Dr. Carmen Dorobăț*, Dr. Gh. Dorobăț, Dr. D. Teodor*,
Dr. C. Martiniuc****

*Spitalul Clinic de Boli Infecțioase, Iași

**Spitalul de Neurochirurgie Iași – Clinica ATI

REZUMAT

Contagioase sau nu, emergente sau reemergente, bolile infecțioase ne uimesc în prezent prin atipism și polimorfism clinic, uneori devenind cu risc vital.

Agresiunea pulmonară post-transfuzie (TRALI – Transfusion Related Acute Lung Injury) este una din cele mai importante complicații, impunând a fi recunoscută și tratată. Indiferent de felul reacției imunologice, aceasta ar duce la creșterea permeabilității endotelului capilarelor pulmonare cu apariția TRALI.

Cuvinte cheie: TRALI, post-transfuzie, endotelium

ABSTRACT

Contagious or not, emergent or reemergent, infectious diseases amaze us nowadays with their atypism and clinical polymorphism, sometimes becoming vitally risky.

Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) is one of the most important complications, and it's necessary to be recognised and treated. No matter what the immunologic reaction, this would lead to the increase of the permeability of the lung capilar endothelium and the apparition of TRALI.

Key words: TRALI, transfusion, endothelium

Contagioase sau nu, emergente sau reemergente, bolile infecțioase ne uimesc în prezent prin atipism și polimorfism clinic, uneori devenind cu risc vital. Într-adevăr, O.M.S. recunoaște faptul că la nivel mondial patologia infecțioasă ocupă locul al doilea după bolile cardio-vasculare în ceea ce privește cauzele de mortalitate. Ca urmare, pacientul critic în patologia infecțioasă a devenit o realitate. Pe lângă terapia etiologică, în prezent medicul infecționist trebuie să stăpânească terapia patogenică de reechilibrare a disfuncțiilor organice. În acest sens, apariția unei anemii (cel mai frecvent în sepsis dezvoltat în diverse ipostaze clinice: neoplazii, hemopatii; infecția cu HIV; infecții grave cu virusul hepatitic B, C) impune administrarea de transfuzii – implicit trebuie să fim familiarizați cu riscul apariției eventualelor complicații post-transfuzionale.

Agresiunea pulmonară post-transfuzie (TRALI – Transfusion Related Acute Lung Injury) este una din cele mai importante complicații, impunând a fi recunoscută și tratată.

Istoricul acesteia începe cu secole în urmă, când în 1667 Jean-Baptiste Denis, medicul lui Ludovic XIV, a făcut prima administrare de sânge de oaie la om, cu urmări catastrofale. A trecut timpul și lucrurile au început a se clarifica prin descoperirea în 1901 de către Karl Kansteinez a 3 din cele 4 grupe sanguine A, B, O; în 1902 Sturb și De Castello descrie cea de-a patra grupă AB. Mai mult, în 1939 Loreine descoperă sistemul Rh, și în acest fel lucrurile par a fi început să se explice și să se clarifice treptat.

În 1936 se creează la Barcelona prima Bancă de sânge cu ocazia Războiului Civil din Spania.

În 1943 se descrie primul caz de hepatită post-

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Carmen Dorobăț, Spitalul de Boli Infecțioase, Str. Octav Botez, Nr. 2, Iași

transfuzională – ulterior stabilindu-se etiologia prin descoperirea Ag HBs de către Blumberg (1964) și a virusului hepatitic C (QL Choo: 1988 și Hanghton: 1989).

În 1957 Brittgham TE semnalează pentru prima dată apariția unei disfuncții respiratorii post-transfuzie, iar în 1985 la Mayo Clinic, Popovski și Moore descriu TRALI. În anul 2004 la Quebec are loc prima Conferință de Consens pe această temă, când se definește noul concept, se trasează cadrul epidemiologic, clinic și terapeutic.

Etiologia și patogenia este încă obscură, dar se discută existența a două mecanisme: unul

imunologic și un altul neimunologic. Teoria imunologică tradițională se bazează pe o reacție mediată de apariția de anticorpi antigranulocit la donator (în special la donorii care sunt femei multipare). Literatura arată că astfel de Ac au fost prezenți la 89% dintre produsele obținute de la donator. Există studii care atrag atenția asupra posibilității existenței unei reacții imunologice între Ac și leucocitele donatorilor. Indiferent de felul reacției imunologice, aceasta ar duce la creșterea permeabilității endoteliului capilarelor pulmonare cu apariția TRALI. (Fig. 1)

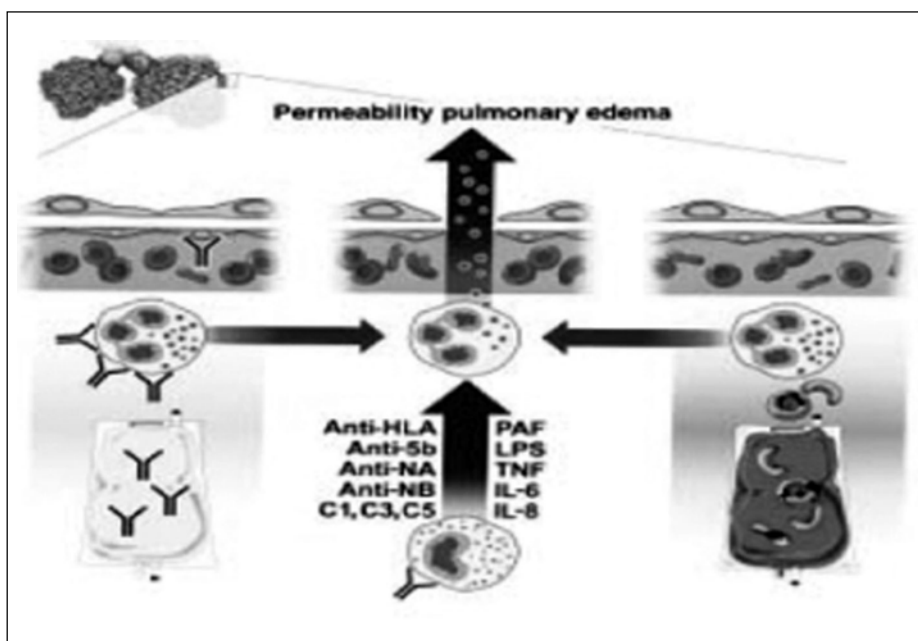


Figura 1. Patogenia TRALI

Prezența Ac antileucocit și/sau a lipidelor biologic active provenind din membrana celulară reprezintă punctul de plecare al ecuației proinflamatorii cu activare granulocitară, degranulare și afectarea membranei capilare alveolare. Activarea macrofagului amplifică răspunsul proinflamator prin secreția de citokine: TNF-a (tumor necrosis factor); PAF (platelet activating factor); IL (interleukin); NA, NB (neutrophil antigens).

Mai recent s-a descris un alt mecanism neimunologic care implică moleculele proinflamatorii, în special prin producții lipidici rezultați din degradarea celulară ce are loc în timpul depozitării unor astfel de produse de sânge. Acest al doilea mecanism are loc în „doi timpi“:

– în primul timp se desfășoară un anume eveniment (intervenție chirurgicală, sepsis) care duce la activarea răspunsului inflamator sistemic (SIRS), în special prin componenta sa

proinflamatorie cu activarea endoteliului pulmonar, a polimorfonuclearelor;

– în al doilea timp apare transfuzia de sânge care conține lipide biologic-active, citochine, hemaglutinine, care prezente în acest context proinflamator, duc la dezvoltarea TRALI.

Ca urmare, se discută tot mai mult de durata de stocare a celulelor donatorului (în medie 5 zile) ce are drept consecință apariția citokinelor: IL₆, TNF-a, IL₈ pentru plachete și IL-8 și TNF-a pentru globulele roșii. În acest sens, scurtarea duratei de stocare și leucoreducția par a reduce reacțiile febrile post-transfuzionale.

Epidemiologic, TRALI este prima cauză de deces în complicațiile post-transfuzie în SUA: 5-10% (Keinsman, 2004), 5-25% (Christopher, 2005) și a doua în Anglia după incidențele determinate de incompatibilitate în sistemul ABO.

Studiile arată că incidența TRALI este 1/5000-1/1323 în SUA și 1,3/1.000.000-1/7.900 în Europa (fig. 2).

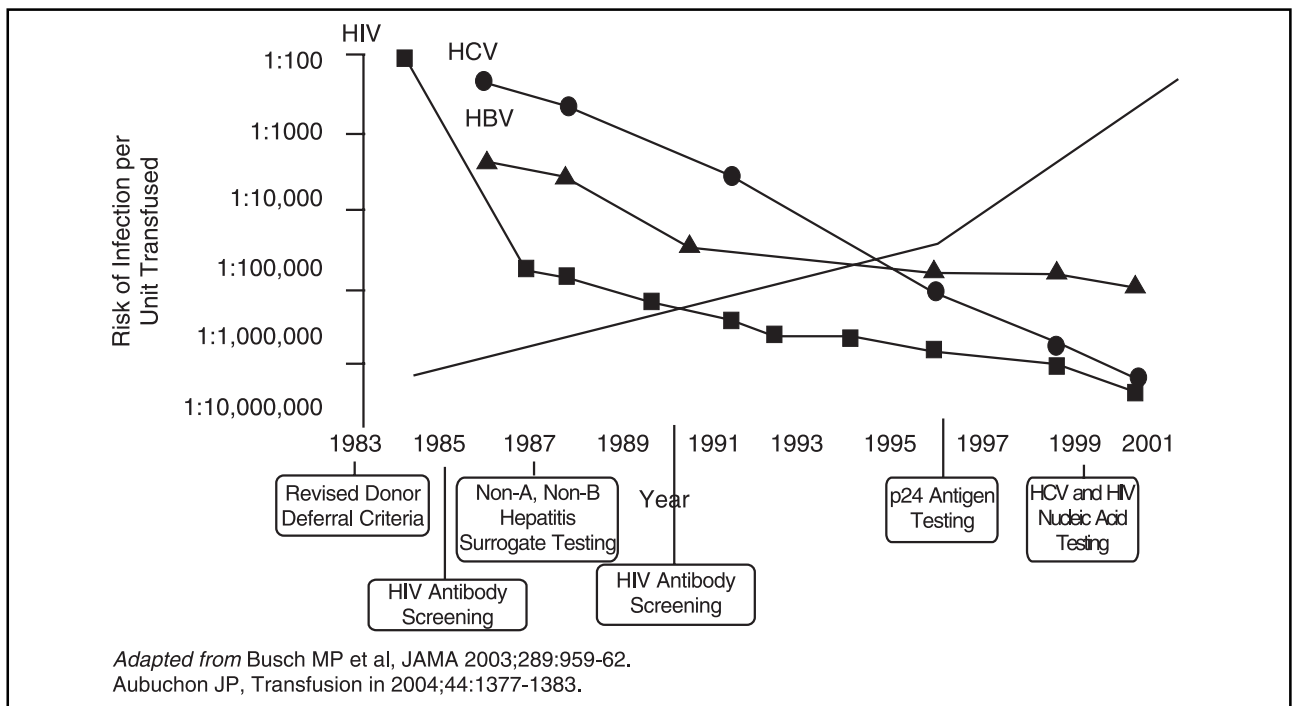


Figura 2. Riscul de apariție a diverselor complicații post-transfuzie

În funcție de produsul administrat, riscul se apreciază a fi următorul:

- concentrat trombocitar 1/432 – 1/88.000;
- concentrat eritrocitar 1/4.000 – 1/557.000;
- plasmă congelator 1/7.900 – 1/74.000.

Factorii de risc pentru apariția TRALI ar putea fi sintetizați astfel:

- variabile care depind de donator (femei multipare, heterogenitale HLA);
- variabile care depind de produs (plasmă, concentrația în Ac);
- variabile care depind de transfuzie (număr);
- variabile care depind de recipient (caracteristici imunologice, predispoziție proinflamatorie);
- variabile care țin de medic.

Mai precis, s-au făcut specificații pentru donator:

- vârsta 17-65 ani (< 60 ani pentru prima donare);
- greutatea > 50 Kg; fără antecedente patologice;
- fără contact infecțios important (HIV, HVB, HVC);
- Hb > 13g % (B) și 12g % (F);
- medicație administrată. 104

DEFINIȚIE

Sindrom amenințător de viață, cauza cea mai frecventă a mortalității prin complicații post-transfuzie, caracterizat prin hipoxemie acută și edem pulmonar necardiogen, legate de administrarea unei transfuzii (debut după 2-6 ore).

De menționat că fiziologic și anatomo-patologic nu se deosebește de detresa respiratorie acută

sau agresiunea acută pulmonară (ARDS/ALI) apărută în alt context.

Tabloul clinic conturat și stabilit la Conferința de Consens indică (fig. 3):

- dispnee severă, ce impune ventilație mecanică (70% dintre pacienți necesită suport ventilator);
- tahipnee;
- tahicardie;
- cianoză;
- febră;
- hipotensiune;
- simptome apărute la 2-6 ore de la transfuzie.

Clinic obiectiv pot fi prezente raluri fine diseminate pe ambele arii pulmonare.

Mortalitatea se apreciază a fi în jur de 6%.

Din nefericire, sindromul este încă subdiagnosticat; numai 2 din 8 pacienți sunt diagnosticați de la debut.

La toate acestea trebuie să se țină seama de factorii clinici de risc:

- transfuzie masivă la bolnavi cu transplant de organ;
- intervenție chirurgicală laborioasă;
- traumatism;
- infecție severă;
- administrare de citochine G-CST;
- by-pass coronarian;
- neoplazii hematologice;
- volum administrat > 60 ml plasmă;
- tipul derivatelor de sânge. 105

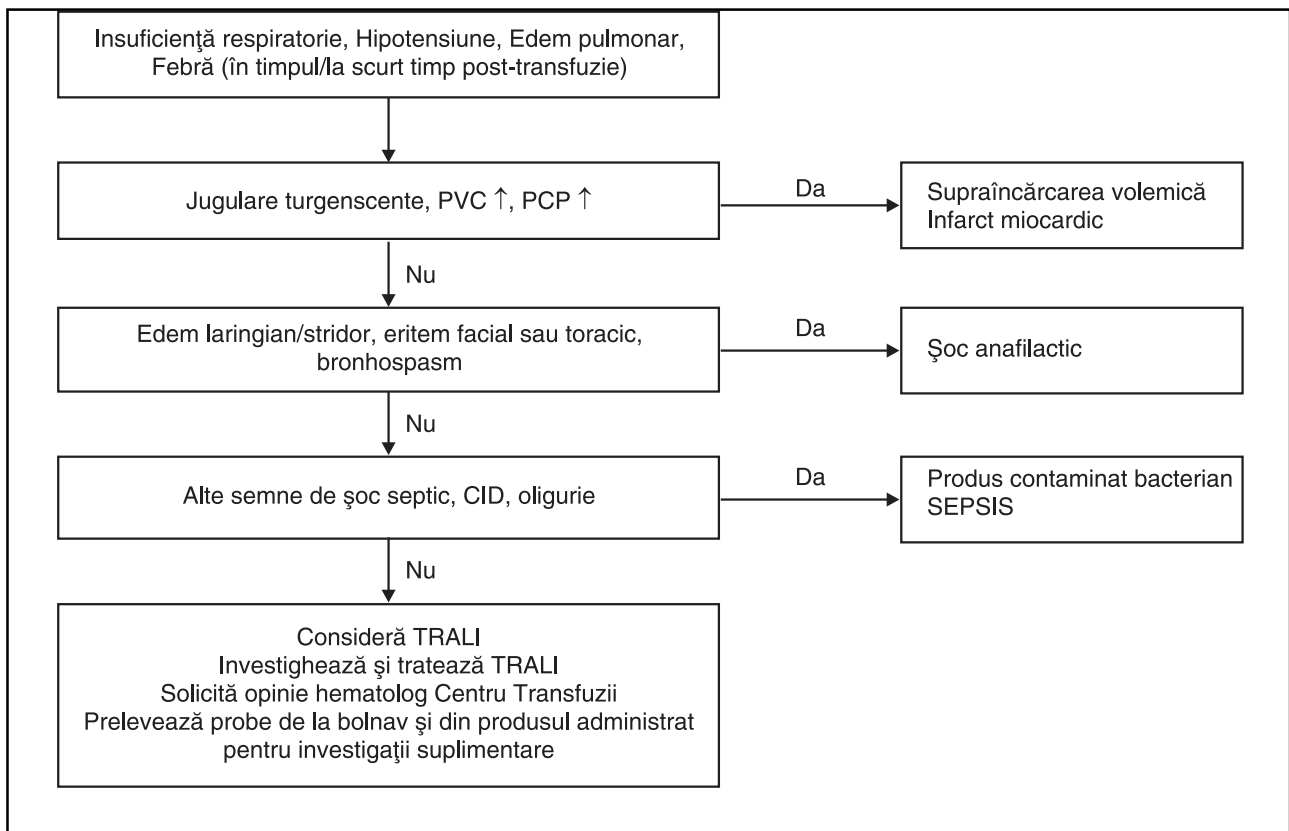


Figura 3. Algoritm de diagnostic pentru TRALI

Diagnosticul diferențial, se face cu:

- ARDS de altă cauză;
- reacție anafilactică (bronhospasm);
- hemoliză acută (incompatibilitate ABO);

- sepsis sever, șoc septic.

Ca urmare, au fost stabilite criteriile pentru diagnosticul TRALI (tabel 1).

Tabelul 1– Criterii clinice pentru trail (trail consensus panel statement 2001)

TRALI	POSBIL TRALI
• debut acut	• debut acut
• hipoxemie PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hh, SpO ₂ < 90%	• hipoxemie PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hh, SpO ₂ < 90%
• infiltrate interstițial bilateral	• infiltrate interstițial bilateral
• lipsa hiperstensiunii As	• lipsa hiperstensiunii As
• fără ARDS	• fără ARDS
• hipoxemie în 6 ore de la transfuzie	• hipoxemie în 6 ore de la transfuzie
• fără factor de risc pentru ARDS	• există fără factor de risc pentru ARDS

MĂSURI DE PREVENȚIE

- limitarea transfuziilor
- aplicarea ghidurilor de transfuzie;
- excludere de la donare pentru grupele cu risc (femei multopare);
- metode superioare de tratare și purificare a sângelui și a derivatelor;
- crearea unor sisteme de hemovigilență – ex. Canadian Blood Services; British haemovigilence system iar in Europa Norwegian haemovigilence system, Swidsh system si Danemark system. Astfel, sistemul din Anglia a raportat în anul 2004, 23 de cazuri de TRALI,

Danemarca 9 cazuri între 1999-2003; Norvegia 2 cazuri (2004-2005).

TERAPIA TRALI

Pacientul trebuie asistat într-un compartiment de terapie intensivă cu monitorizare continuă cardio-respiratorie.

În TRALI se impune intubație oro-traheală și ventilație asistată la 70-75% dintre pacienți. În același timp, trebuie asigurat statusul hemodinamic al pacientului.

Nu există în literatura de specialitate dovezi clare pentru utilizarea corticoterapiei.

Nu în ultimul rând, trebuie notificat centrul de transfuzie de la care a provenit produsul transfuzat.

Problematica TRALI nu este pe deplin clarificată, rămânând multe necunoscute:

- adevărata mortalitate prin TRALI pentru că raportările sunt sporadice;
- incidența fiecărui derivat de sânge în apariția TRALI;
- existența unor forme ușoare de TRALI ce pot scăpa ochiului clinicianului;
- factorii genetici care au sigur un rol mult mai mare de jucat în acest sindrom, atât din partea

donorului cât și a pacientului transfuzat;

- posibilitatea confundării TRALI cu supraîncălzirea volemică.

Sindromul de agresiune acută pulmonară post-transfuzie a devenit o realitate pe care trebuie să o recunoaștem clinic și apoi să o tratăm. În prezent, medicul infecționist trebuie să se implice în complexitatea terapiei patogenice ce se impune a fi administrată la pacientul critic din patologia infecțioasă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bjarte G, Solheim** – TRALI – the preventable danger, in intensive care? *Intensive Care Med*, 2007; 33;
2. **Brittingham TE** – Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sang*. 1957;
3. **Carol A, Denison BSN** – Transfusion related acute lung injury – a clinical challenge. *Dimension of Crit. Care Nursing*, 2008; (27- nr.1);
4. **Engelfriet CP, Reesink HW, Brand A, et al** – Transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Vox Sang*. 2001;81:269-283;
5. **Flesland O.** – A comparison of complication rates based on published haemovigilance data. *Intensive Care Med*. 2007; 33;
6. **Gajic O, Moore SB** – Transfusion-related acute lung injury. *Mayo Clin Proc*. 2005 (80);
7. **Gajic O, Rana R, Mendez JL, et al** – Acute lung injury after blood transfusion in mechanically ventilated patients. *Transfusion*. 2004; 44:1468-1474.
8. **Holness L, Knippen MA, Simmons L, Lachenbruch PA** – Fatalities caused by TRALI. *Transfus Med Rev*. 2004;18:184-188;
9. **Jonathan P. Wallis** – TRALI: presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med*. 2007; 33;
10. **Kopko PM, Marshall CS, MacKenzie MR, Holland PV, Popovsky MA** – Transfusion-related acute lung injury: report of a clinical look-back investigation. *JAMA*. 2002; 287:1968-1971;
11. **Popovsky MA, Moore SB** – Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. 1985; 25
12. **Wallis JP** – Transfusion-related acute lung injury (TRALI) – under-diagnosed and under-reported [editorial]. *Br J Anaesth*. 2003;90:573-576.
13. **Webert KE, Blajchman MA** – Transfusion-related acute lung injury. *Transfus Med Rev*. 2003; 17:252-262;